

低マグネシウムは循環器疾患リスクとなるか?: 前向きコホート研究による縦断的検討

著者	大久保 孝義
URL	http://hdl.handle.net/10097/39717



低マグネシウムは循環器疾患リスクとなるか？
：前向きコホート研究による縦断的検討

課題番号：18590587

平成18年度～平成19年度 科学研究費補助金
（ 基盤研究(C) ） 研究成果報告書

平成20（2008）年 3月

研究代表者 大久保 孝義

東北大学大学院薬学研究科 医薬開発構想寄附講座 准教授

目 次

はしがき	1
研究組織，交付決定額（配分額）	
研究発表	2
(1) 雑誌論文.....	2
(2) 学会発表.....	10
(3) 図書.....	10
研究成果による産業財産権の出願・取得状況	10
主要論文1	11
血清マグネシウム濃度と頸動脈効果指標の横断的検討：大迫研究	
主要論文2	27
Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: The Ohasama Study.	
主要論文3	31
Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study.	

〈はしがき〉

本研究は、様々な抗動脈硬化作用が示唆されている微量元素「マグネシウム」と循環器疾患リスクとの関連を、血圧・循環器疾患に関する我が国を代表する一般地域住民コホート研究である大迫研究のデータを用いて検討したものである。大迫研究は、家庭血圧および24時間自由行動下血圧を測定している点で世界的にも著名である。循環器疾患リスクの指標としては、脳血管疾患発症の重要な予測因子として近年注目されている、頸動脈硬化を用いている。本研究の結果、頸動脈硬化指標は、家庭血圧および24時間自由行動下血圧とその変動性の指標と密接に関連していることが明らかとなった。さらに血清マグネシウム濃度高値は、家庭血圧・24時間自由行動下血圧とその変動性指標を補正後も、有意に頸動脈硬化の低リスク要因と関連していた。本研究結果は、我が国の住民における循環器疾患予防対策を実施する上で有用であると考えられる。

研究組織

研究代表者：大久保 孝義

(東北大学大学院薬学研究科 准教授)

研究分担者：宇津木 恵

(東北大学大学院薬学研究科 リサーチレジデント) ※平成18年度のみ

交付決定額（配分額）

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合 計
平成18年度	2,500,000	0	2,500,000
平成19年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総 計	3,600,000	330,000	3,930,000

研究発表

(1) 雑誌論文

主要論文(末尾に掲載)

1. 橋本貴尚, 新谷依子, 原梓, 菊谷昌浩, 大久保孝義, 大谷陽範, 田中一翔, 浅山敬, 井上隆輔, 目時弘仁, 小原拓, 森戸里衣子, 橋本潤一郎, 戸恒和人, 星晴久, 佐藤洋, 今井潤.
血清マグネシウム濃度と頸動脈硬化指標の横断的検討: 大迫研究. *日本循環器病予防学会誌* 2008 (掲載決定).
2. Azusa Hara, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Yoriko Shintani, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takanao Hashimoto, Toshiya Harasawa, Yoko Aono, Harunori Otani, Kazushi Tanaka, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: The Ohasama Study. *Journal of Hypertension* 25:321-327, 2007.
3. Yoriko Shintani, Masahiro Kikuya, Azusa Hara, **Takayoshi Ohkubo**, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Taku Obara, Yoko Aono, Takanao Hashimoto, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *Journal of Hypertension* 25:1704-1710, 2007.

その他の関連論文 (2006-2007)

1. **Takayoshi Ohkubo**, Kei Asayama, Yutaka Imai. The value of self-measured home blood pressure in predicting stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2006; 6:163-173.
2. **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Taku Obara, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Prognosis of "masked" hypertension vs "white-coat" hypertension. *Cardiology Review*. 23: 23-27, 2006.
3. **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Taku Obara, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Response: Prognosis of "masked" hypertension vs "white-coat" hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 47: 2127-2128, 2006.

4. **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Taku Obara, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Prognosis of “masked hypertension” and “white-coat hypertension” detected by 24-Hour ambulatory blood pressure monitoring: 10-year follow-up from the Ohasama study. *Helix Compendium Series: Cardiovascular*. 4(1): 15-16, 2006.
5. **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Yutaka Imai. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care*. 29: 1986-7, 2006.
6. **Takayoshi Ohkubo**. Prognostic significance of variability in ambulatory and home blood pressure from the Ohasama study. *Journal of Epidemiology*. 17:109-113, 2007.
7. **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Azusa Hara, Ryusuke Inoue, Taku Obara, Takuo Hirose, Rieko Hatanaka, Atsushi Hozawa, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Tostune, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Incorporating self blood pressure measurements at home in the guideline— from the Ohasama study. *Blood Pressure Monitoring*. 12:407-409, 2007.
8. Takashi Ugajin, Atsushi Hozawa, **Takayoshi Ohkubo**, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Taku Obara, Hirohito Metoki, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Ichiro Tsuji, Yutaka Imai. White-coat hypertension and progression to home hypertension. *Cardiology Review*, 2006; 23 (2):18-22.
9. Hirohito Metoki, **Takayoshi Ohkubo**, Yutaka Imai. Response to Diurnal Blood Pressure Changes in Stroke Subtypes. *Hypertension*. 2006 47(6):e27.
10. Hirohito Metoki, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Yutaka Imai. Diurnal variability of hazards. *Journal of Hypertension*, 2007;25(2):479-480.
11. Taku Obara, **Takayoshi Ohkubo**, Takuya Oikawa and Yutaka Imai, on behalf of the J-HOME Study Group. Usefulness of the vasodilator minoxidil in resistant hypertension: authors’ reply. *Journal of Hypertension*, 2007 25(5):1103.
12. Taku Obara, **Takayoshi Ohkubo**, Kei Asayama, Hirohito Metoki and Yutaka Imai. Definition of masked hypertension. *Journal of Hypertension*, 2007 25(7):1511-1512.
13. Taku Obara, **Takayoshi Ohkubo**, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Yutaka Imai. Out-of-office blood pressure control among treated subjects. *Hypertension*, 2007 49(6):e40-1.
14. Azusa Hara, **Takayoshi Ohkubo**, and Yutaka Imai. Carotid Atherosclerosis in “White-Coat” and “Masked” Hypertension. Commentaries on website of the International Atherosclerosis Society, May 2007 (<http://www.athero.org/comm-index.asp>).
15. Yutaka Imai, Taku Obara, **Takayoshi Ohkubo**. How many times should we ask subjects

- to measure blood pressure at home on each occasion? *Journal of Hypertension*, 2007;25:1987-1991.
16. Hirohito Metoki, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Taku Obara , Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 47:149-154.
 17. Junichiro Hashimoto, Daisuke Watabe, Rieko Hatanaka, Tomohiro Hanasawa, Hirohito Metoki, Kei Asayama, **Takayoshi Ohkubo**, Kazuhito Totsune, Yutaka Imai. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *American Journal of Hypertension* 2006;19: 27-32.
 18. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). Body mass index and risk of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region. *Asian Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2006;15:127-33.
 19. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). Coronary risk prediction for those with and without diabetes *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2006;13:30-6.
 20. Taku Obara, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Takuya Oikawa, Kayo Murai, Rie Komai, Tsuyoshi Horikawa, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Yutaka Imai, and the J-HOME study group. The current status of home and office blood pressure control among hypertensive patients with diabetes mellitus: the Japan home versus office blood pressure measurement evaluation (J-HOME) study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2006; 73:276-283.
 21. Hirohito Metoki, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Taku Obara, Azusa Hara, Takuo Hirose, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebro- and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *Journal of Hypertension*, 2006; 24:1841-1848.
 22. Takuya Oikawa, Taku Obara, **Takayoshi Ohkubo** , Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Rie Komai, Kayo Murai, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Yutaka Imai, and the J-HOME study group. Characteristics o of resistant hypertension determined by self-measured blood pressure at home and office blood pressure measurements: the J-HOME study. *Journal of Hypertension* 2006; 24:1737-1743.
 23. Jin Funahashi, **Takayoshi Ohkubo**, Hidefumi Fukunaga, Masahiro Kikuya, Noriko Takada, Kei Asayama, Hirohito Metoki, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Makoto Kobayashi, Yutaka Imai. The economic impact of the

- introduction of home blood pressure measurement for the diagnosis and treatment of hypertension. *Blood Pressure Monitoring*. 2006; 11:257-267.
24. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). The fraction of ischaemic heart disease and stroke attributable to smoking in the WHO Western Pacific and South-East Asian regions. *Tobacco Control*. 2006;15:181-8.
 25. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). Central obesity and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific Region. *Asian Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2006;15:287-92.
 26. Kayoko Kita, Nobuhiko Miura, Minoru Yoshida, Kentaro Yamazaki, **Takayoshi Ohkubo**, Yutaka Imai and Akira Naganuma. Potential effect on cellular response to cadmium of a single-nucleotide A→G polymorphism in the promoter of the human gene for metallothionein IIA. *Human Genetics* 2006;120:553-60.
 27. Kei Asayama, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Azusa Hara, Takuo Hirose, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Prediction of stroke by home 'morning' versus 'evening' blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension* 2006;48:737-743.
 28. Ryusuke Inoue, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Taku Obara, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Tostune, Hiroshi Satoh, Yoshiaki Kondo, Yutaka Imai. Predicting stroke using four ambulatory blood pressure monitoring – derived blood pressure indices: the Ohasama study. *Hypertension* 2006;48:877-82.
 29. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Writing Committee: Patel A, Barzi F, Woodward M, Ni Mhurchu C, **Ohkubo T**, Lam TH, Welborn T). An evaluation of metabolic risks for coronary death in the Asia Pacific region. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;74:274-281.
 30. Atsushi Hozawa, **Takayoshi Ohkubo**, Taku Obara, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Kei Asayama, Kazuhito Totsune, Junichiro Hashimoto, Haruhisa Hoshi, Yumiko Arai, Hiroshi Satoh, Toru Hosokawa, Yutaka Imai. Introversion associated with large differences between screening blood pressure and home blood pressure measurement: the Ohasama study. *Journal of Hypertension* 2006 24:2183-2189.
 31. Kayo Murai, Taku Obara, **Takayoshi Ohkubo**, Hirohito Metoki, Takuya Oikawa, Ryusuke Inoue, Rie Komai, Tsuyoshi Horikawa, Kei Asayama Masahiro Kikuya Kazuhito Totsune, Junichiro Hashimoto, Yutaka Imai, and the J-HOME study group The Current Usage of Diuretics among Hypertensive Patients in Japan: the J-HOME study. *Hypertension Research* 2006;29:857-863.

32. Daiske Watabe, Junichiro Hashimoto, Rieko Hatanaka, Tomohiro Hanazawa, Hiromi Ohba, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Kazuhito Totsune, Yutaka Imai. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and arterial stiffness: the Ohasama study. *American Journal of Hypertension*. 2006;19:1199-205.
33. Alireza Ansary-Moghaddam, Rachel Huxley, Federica Barzi, Carlene Lawes, **Takayoshi Ohkubo**, Xianghua Fang, Sun Ha Jee, Mark Woodward, and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effect of modifiable risk factors on pancreatic cancer mortality in populations of the Asia-Pacific region. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2006;15:2435-40.
34. Woodward M, Barzi F, Martiniuk A, Fang X, Gu DF, Imai Y, Lam TH, Pan WH, Rodgers A, Suh I, Jee SH, Ueshima H, Huxley R (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). Cohort profile: the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. *International Journal of Epidemiology* 2006; 35: 1412-6.
35. Alexandra Lynda Conboy Martiniuk, Crystal M Lee, Carlene M Lawes, Hirotugu Ueshima, Il Suh, Tai Hing Lam, Dongfeng Gu, Valery Feigin, Konrad Jamrozik, **Takayoshi Ohkubo**, Mark Woodward, on behalf of Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *Journal of Hypertension* 2007 ;25:73-79.
36. Keiko Hosohata, Shin Saito, Kei Asayama, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Taku Obara, Tetsuo Kato, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Yukio Miura, Yutaka Imai, The Homed-Bp Study Group. Progress Report on the Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) Study: Status at February 2004. *Clinical and Experimental Hypertension* 2007;29:69-81.
37. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). Prevalence of diabetes mellitus and population attributable fractions for coronary heart disease and stroke mortality in the WHO South-East Asia and Western Pacific regions. *Asian Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2007;16:187-192.
38. Yoko Aono, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Azusa Hara, Takeo Kondo, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Yoriko Shintani, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Shin-Ichi Izumi, and Yutaka Imai. Plasma Fibrinogen, Ambulatory Blood Pressure, and Silent Cerebrovascular Lesions. The Ohasama Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2007;27:963-968.

39. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2007;61:115-121.
40. Masahiro Kikuya, Jan A. Staessen, **Takayoshi Ohkubo**, Lutgarde Thijs, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Yan Li, Eamon Dolan, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsumi, Hiroshi Satoh, Ji-Guang Wang, Eoin O'Brien and Yutaka Imai. Ambulatory Arterial Stiffness Index and 24-Hour Ambulatory Pulse Pressure as Predictors of Mortality in Ohasama, Japan. *Stroke*. 2007;38:1161-6.
41. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (Member: **Ohkubo T**, et al.). Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension* 2007;25: 951-958.
42. Masahiro Kikuya, Tine W. Hansen, Lutgarde Thijs, Kristina Bjorklund-Bodegard, Tatiana Kuznetsova, **Takayoshi Ohkubo**, Tom Richart, Christian Torp-Pedersen, Lars Lind, Hans Ibsen, Yutaka Imai, Jan A. Staessen, on behalf of the IDACO Investigators. Diagnostic Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Monitoring Based on 10-Year Cardiovascular Risk. *Circulation* 2007;115: 2145-2152.
43. Tine W Hansen, Masahiro Kikuya, Lutgarde Thijs, Kristina Bjorklund-Bodegard, Tatiana Kuznetsova, **Takayoshi Ohkubo**, Tom Richart, Christian Torp Pedersen, Lars Lind, Joergen Jeppesen, Hans Ibsen, Yutaka Imai, Jan A Staessen. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals. *Journal of Hypertension*. 2007 ;25:1554-1564.
44. Lutgarde Thijs, Tine W Hansen, Masahiro Kikuya, Kristina Bjorklund-Bodegard, Yan Li, Eamon Dolan, Valerie Tikhonoff, Jitka Seidlerova , Tatiana Kuznetsova, Katarzyna Stolarz, Manuel Bianchi , Tom Richart, Edoardo Casiglia, Sofia Malyutina, Jan Filipovsky, Kalina Kawecka-Jaszcz, Yuri Nikitin, **Takayoshi Ohkubo**, Edgardo Sandoya, Jiguang Wang, Christian Torp-Pedersen, Lars Lind, Hans Ibsen, Yutaka Imai, Jan A. Staessen, Eoin O'Brien; IDACO Investigators. The International Database of Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO): protocol and research perspectives. *Blood Pressure Monitoring*. 2007;12:255-62.
45. R Huxley; K Jamrozik; TH Lam; F Barzi; A Ansary-Moghaddam; CQ Jiang; I Suh; M Woodward; on behalf of the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). Impact of Smoking and Smoking Cessation on Lung Cancer Mortality in the Asia-Pacific Region. *American Journal of Epidemiology*. 2007; 165:1280-6.
46. Ryusuke Inoue, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Taku Obara, Takuo Hirose, Azusa Hara, Haruhisa Hoshi, Junichiro Hashimoto, Kazuhito

- Totsune, Hiroshi Satoh, Yoshiaki Kondo, Yutaka Imai. Stroke risk in systolic and combined systolic and diastolic hypertension determined using ambulatory blood pressure: the Ohasama study. *American Journal of Hypertension*. 2007;20:1125-1131.
47. Taku Obara, **Takayoshi Ohkubo**, Rie Komai, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kayo Murai, Koji Tanaka, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Yutaka Imai, and the J-HOME study group. Control of home heart rate and home blood pressure levels in treated hypertensive patients: the J-HOME study. *Blood Pressure Monitoring*. 2007;12:289-295.
48. Jose Boggia, Yan Li, Lutgarde Thijs, Tine W. Hansen, Masahiro Kikuya, Kristina Bjorklund-Bodegard, Tom Richart, **Takayoshi Ohkubo**, Tatiana Kuznetsova, Christian Torp Pedersen, Lars Lind, Hans Ibsen, Yutaka Imai, Jiguang Wang, Edgardo Sandoya, Eoin O'Brien, Jan A. Staessen, on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *The Lancet*. 2007;370:1219-1229.
49. Masaaki Nakayama, Hirohito Metoki, Hiroyuki Terawaki, **Takayoshi Ohkubo**, Masahiro Kikuya, Toshinobu Sato, Keisuke Nakayama, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Sadayoshi Ito and Yutaka Imai. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a Japanese general population: The Ohasama study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22:1910-5.
50. Keiko Hosohata, Masahiro Kikuya, **Takayoshi Ohkubo**, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Taku Obara, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai. Reproducibility of Nocturnal Blood Pressure Assessed by Self-Measurement of Blood Pressure at Home. *Hypertension Research* 2007;30:707-712.
51. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Writing committee: Kengne AP, Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, **Ohkubo T**, Fang XH, Kim HC, Woodward M). Cholesterol, diabetes and major cardiovascular diseases in Asia Pacific Region. *Diabetologia*. 2007;50:2289-97.
52. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). The burden of overweight and obesity in the Asia-Pacific region. *Obesity Review* 2007;8:191-6.
53. Rie Komai, Taku Obara, **Takayoshi Ohkubo**, Tetsuo Kato, Masahiro Kikuya, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Azusa Hara, Koji Tanaka, Kenta Gonokami, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Yutaka Imai, and the J-HOME study group.

- Factors Affecting Heart Rate Measured at Home among Treated Hypertensive Patients: the J-HOME study. *Hypertension Research*. 2007;30:1051-1057.
54. Prospective Studies Collaboration (Ohasama: Tsuji I, Imai Y, **Ohkubo T** and Hisamichi S). Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *The Lancet* 2007; 370: 1829-1839.
 55. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). Associations between high-density lipoprotein cholesterol and both stroke and coronary heart disease in the Asia Pacific region. *European Heart Journal* 2007;28:2653-60.
 56. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). The impact of modifiable risk factors on mortality from prostate cancer in populations of the Asia-Pacific region. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2007;8:199-205.
 57. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (Ohasama: Imai Y, **Ohkubo T**, Hozawa A). The role of lifestyle risk factors on mortality from colorectal cancer in populations of the Asia-Pacific region. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2007;8:191-8.
 58. Masahiro Kikuya, Tine W. Hansen, Lutgarde Thijs, Kristina Bjorklund-Bodegard, Tatiana Kuznetsova, **Takayoshi Ohkubo**, Tom Richart, Christian Torp-Pedersen, Lars Lind, Hans Ibsen, Yutaka Imai, Jan A Staessen. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Blood Pressure Monitoring*. 12:393-395, 2007.
 59. Thomas Pickering, Joseph Schwartz, Paolo Verdecchia, Yutaka Imai, Kazuomi Kario, Kazuo Eguchi, Sante Pierdomenico, **Takayoshi Ohkubo**, Lindon Wing. Prediction of strokes versus cardiac events by ambulatory monitoring of blood pressure: results from an international database. *Blood Pressure Monitoring*. 12: 397-399, 2007.

(2) 学会発表

1. 橋本 貴尚, 他：血清マグネシウム濃度と頸動脈硬化指標の横断的検討：大迫研究.
第 43 回 日本循環器病予防学会（2007 年 5 月 25 日 滋賀）

(3) 図書

なし

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

なし

【主要論文 1】

血清マグネシウム濃度と頸動脈硬化指標の 横断的検討：大迫研究

橋本貴尚¹・新谷依子¹・原梓^{1,5}・菊谷昌浩¹・大久保孝義^{2,5}・
大谷陽範¹・田中一翔²・浅山敬⁵・井上隆輔⁵・目時弘仁^{1,4}・
小原拓^{1,5}・森戸里衣子¹・橋本潤一郎^{2,5}・戸恒和人^{1,5}・星晴久⁶・
佐藤洋^{3,5}・今井潤^{1,5}

1：東北大学大学院臨床薬学

2：東北大学大学院医薬開発構想

3：東北大学大学院環境保健医学

4：東北大学大学院遺伝病学

5：東北大学 21 世紀 COE プログラム ‘CRESCENDO’

6：岩手県立大迫病院

日本循環器病予防学会誌（掲載決定）

要 約

【背景】

マグネシウム (Mg) は生体内においてナトリウムやカリウム、カルシウム、リン等の電解質の作用と密接に関連している。また、血管平滑筋弛緩作用や抗炎症作用等への関与も報告されている。動脈硬化は脳血管疾患の重要な危険因子であり、その指標の1つとして頸動脈硬化が用いられている。しかし、Mg と頸動脈硬化指標との関連を検討した報告はほとんど存在しない。

【方法】

岩手県花巻市大迫町の一般地域住民 715 人(男性 223 人、平均年齢 67 歳)を対象に、血清 Mg 濃度と頸動脈硬化指標(内膜中膜複合体平均肥厚、頸動脈プラーク)との関連を検討した。

【結果】

血清 Mg 濃度高値は、頸動脈硬化の低リスクと有意に関連していた。この関連は、他の電解質を含む危険因子で補正した多変量解析においても同様であった。また、この関連は女性においてより強く認められた。

【結論】

血清 Mg は、危険因子及び他の電解質とは独立して頸動脈硬化指標と関連していた。本研究により、低血清 Mg 濃度は頸動脈硬化の危険因子あるいは予測因子である可能性が示唆された。

I 緒 言

マグネシウム(Mg)は種々の心血管調節因子を介して循環器疾患に深く関与していることが知られている。Mg はカルシウム(Ca)、カリウム(K)及びナトリウム(Na)等と並んで体内に多く存在している。Mg は、ATP を基質とする 300 種類以上の酵素の反応に必須であり、膜透過性や神経興奮の調整、ホルモン分泌へ影響を及ぼしている。さらに循環器系作用としては、Ca チャネルを介して Ca 流入を抑制することにより血管平滑筋を弛緩させて血圧低下をもたらす他、抗血小板作用や抗炎症作用を有することが知られている¹⁾。また、Mg とインスリン抵抗性との関連も報告されている²⁾。

Mg は穀物や野菜類等食物中に多く含まれており、通常は不足することがないと考えられていた。ところが 2001 年になってようやく国民(健康)・栄養調査で Mg の摂取量が算出されるようになり、若年～壮年者の多くで厚生労働省が定める Mg 摂取必要量を下回っていることが明らかとなった。

慢性的な Mg の不足は血圧上昇、インスリン抵抗性、内皮細胞障害、酸化ストレス、動脈硬化の進展、血小板凝集の促進、HDL コレステロールの低下、炎症反応の亢進等多様なメカニズムを介して脳心血管疾患発症のリスクとなる可能性が考えられる。

Mg 摂取量と疾患との関連に関しては、摂取 Mg 量は 2 型糖尿病発症と負に関連するというメタ解析の報告³⁾や、Mg 摂取量高値の若年においてメタボリックシンドローム発症のリスクが低値であったという報告⁴⁾がある。一般住民集団における Mg 摂取量の算出方法としては食物頻度調査票を用いた食事調査が用いられることが多いが、その個人レベルにおける信頼性には問題があることが知られている⁵⁾。一方、血中の Mg 量と脳心血管疾患との関連に関しては、血漿 Mg 濃度と Mg 摂取量が高い相関(相関係数 $r=0.44$; $P<0.01$)を示すという報告があることから、採血で得られる血清 Mg 濃度は Mg 摂取量のマーカーとしてある程度有用であると考えられる⁶⁾。

全身の動脈硬化の指標として臨床においてはしばしば頸動脈硬化が評価されている。頸動脈超音波検査による評価では、血管の内膜中膜壁厚 (Intima・Media

Thickness:IMT)⁷⁾やプラークが用いられることが多い。IMT 肥厚は年齢⁸⁾、高血圧⁹⁾、糖尿病¹⁰⁾、高脂血症¹¹⁾、喫煙¹²⁾を含む多くの動脈硬化危険因子と関連している。また、大脳白質病変、左室肥大、微量アルブミン尿などの標的臓器障害を有する患者において、IMT 肥厚が高度であることが報告されている。さらに、欧米で実施された各種大規模縦断研究^{11)・18)}により、IMT の肥厚が心筋梗塞、脳卒中など動脈硬化性脳心血管疾患の発症率増加と有意に関連することが報告されている。

血清 Mg 濃度と頸動脈病変との関連についての報告は、米国において低血清 Mg 濃度が女性で頸動脈 IMT と関連することを示した ARIC 研究のみである¹⁹⁾。また、頸動脈プラークとの関連を検討した報告はこれまでに存在しない。

そこで本研究では、岩手県花巻市大迫町の一般地域住民を対象に血清 Mg 濃度と頸動脈硬化指標との関連を検討した。

Ⅱ 方 法

1. 対象

大迫研究は 1986 年に開始された岩手県花巻市大迫町の一般地域住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である^{20)・24)}。大迫研究の一環として、1992 年から同町の 55 歳以上の住民に対し高齢者検診を実施してきており、その時に頸動脈超音波検査や血圧測定、生化学検査を含む各種検査を行っている。

1998 年の大迫町の人口は 7,202 人、うち 55 歳以上の人口は 3,077 人であった。このうち 1,651 人が高齢者検診に参加した。

検診参加者 1,651 人のうち、インフォームド・コンセント、頸動脈超音波検査及び血清 Mg 濃度を含む必須生化学検査値[血清クレアチニン値、血清 Na 値、血清 K 値、血清 Ca 値、血清無機リン(IP)値]、並びに必須項目(年齢、性別、身長、体重、随時血圧、家庭血圧、降圧薬服用状況)についての適切なデータが得られた 715 人(平均年齢 67 歳、男性 31%)を本研究の対象者とした。尚、本研究は東北大学医学部倫理委員会及び大迫町健康福祉課より承認を受けている。

2. 頸動脈超音波検査

頸動脈超音波検査は医師が 7.5MHz のアニュラアレイ型超音波プローブを用い、座位にて測定を行い、IMT とプラークの個数を検出した^{25),26)}。プラークは変曲点を持つ限局性隆起病変と定義した。IMT は、プラークによる肥厚を除外した各領域での最大の内膜中膜複合体の厚さとした。測定は左右の総頸動脈、分岐部、内頸動脈、外頸動脈それぞれの近位・遠位壁、計 16 ポイントで行った。

本研究では、先行研究に準じて mean IMT、プラークの 2 つの指標を用いて検討した¹⁷⁾。mean IMT は、左右及び近位壁、遠位壁計 4 ポイントの総頸動脈の IMT の平均とした。欠損値がある場合は、残りの地点の IMT の平均とした。プラークは、左右頸動脈の合計個数とした。

また、IMT 測定の精度検定は 29 名の症例を対象に行われた。6 名の観測者がそれぞれ 4 から 21 名の対象者の IMT を 2 回測定し、その結果変動係数は 6.3%、1 回目と 2 回目の全測定値間の相関係数は $r=0.91$ 、 $P<0.0001$ であった[2 回測定の差の平均(SD): 0.035(0.035)mm]。さらに、6 名の観測者の中から無作為に 4 組のペアを作り、その各ペア内で同一対象者の IMT を一定の順番に測定し、その結果全ペア内の変動係数は 11.9%、1 回目と 2 回目の値間の相関係数は $r=0.62$ 、 $P=0.0003$ であった[全対象者の観測者間測定値の差の平均(SD): 0.085(0.062)mm]。これらの結果は、本研究の IMT 測定の観測者内での再現性が高く、先行研究^{15),17),27),28)}と同程度であることを示している。また、観測者間での一致度も比較的良好であった。

3. 血圧測定

3-1. 随時血圧

2002 年 5 月までは水銀血圧計を用いて聴診法により、それ以後は HEM907(Omron Healthcare Co. Ltd, Kyoto, Japan)を用いたオシロメトリック法により、少なくとも 2 分間の座位安静の後に繰り返し 2 回の測定を行い、その平均値を随時血圧値とした。

3-2. 家庭血圧

家庭血圧は 4 週間連日、自動血圧測定機器 HEM701C (Omron Healthcare Co.

Ltd, Kyoto, Japan) を用いて、起床後 1 時間以内、排尿後、降圧薬服用前、朝食前に座位にて 1, 2 分の安静後、対象者自身により自己測定された。

測定は 1 機会につき 1 回であり、平均約 24 日間の家庭血圧測定値が得られた。得られた全測定値の平均値を家庭血圧値とした。

尚、本研究の測定条件は日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2004 における家庭血圧測定条件に準じている²⁹⁾。

4. 生化学検査値

4-1. 血清 Mg 濃度測定

Mg 濃度は血清 0.5mL を用いてキシリジルブルー法により測定を行った。

4-2. クレアチニンクリアランス計算

クレアチニンクリアランス(Ccr)は、血清クレアチニン値(Scr)より、体表面積(BSA)で補正した Cockcroft-Gault 計算式を用いて算出した²⁹⁾; $Ccr(mL/min) = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 kg}\} / \{72 \times \text{Scr mg/dL}\} \times 1.73 / \text{BSA}(\times 0.85; \text{女性})$ 、BSA 計算式(Du Bois の式); $BSA(m^2) = \text{体重 kg}^{0.425} \times \text{身長 m}^{0.725} \times 0.007184$ 。

5. 危険因子及び血清 Mg 関連因子

脳心血管病の危険因子として年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、BMI、糖尿病既往、高脂血症既往、脳心血管疾患既往、降圧薬服用、家庭血圧を、さらに血清 Mg の関連因子として Ccr 及び電解質(Na、K、Ca、IP)を用いた。

喫煙歴、飲酒歴、降圧薬服用についての情報は、検診時の問診による自己申告及び診療録に基づいて得られた。BMI は次の式を用いて算出した; $BMI = \text{体重} / \text{身長}^2$ (kg/m²)。

高脂血症は、検診時の採血データより総コレステロール 220 mg/dl 以上の者、検診時の問診にて高脂血症の既往または高脂血症薬服用を自己申告した者、または診療録において高脂血症の既往を有していた者とした。

糖尿病は、検診時の採血データより空腹時血糖値 126mg/dL 以上、随時血糖値 200 mg/dl 以上、ヘモグロビン A1c 6.5%以上、問診にて糖尿病の既往または糖尿病治療を自己申告した者、または、診療録において糖尿病の既往を有していた者とした。

脳心血管疾患は、問診にて心房細動既往、心疾患既往、または脳心血管疾患既往を自己申告した者、心電図上心房細動がある者、または診療録において脳心血管疾患の既往を有していた者とした。

6. 統計解析

血清 Mg 濃度を 4 分位点で 4 分割し、危険因子(性別、年齢、BMI、喫煙歴、飲酒歴、血圧、糖尿病既往、高脂血症既往、脳心血管疾患既往、降圧薬服用の有無)、血清 Mg 関連因子(Ccr、電解質、等)及び mean IMT、プラークを 1 個以上有する頻度及び 2 個以上有する頻度との関連を調べた[一元配置分散分析(ANOVA)、 χ^2 検定]。さらに血清 Mg 濃度と IMT 及びプラークとの関連が各種因子と独立であるかどうかを検討するために多変量解析[共分散分析(ANCOVA)、多変量ロジスティック回帰分析]を行った。オッズ比の傾向を表す Trend P は、4 分割した血清 Mg 濃度が 1 分位上昇する毎のオッズ比の有意性として、多変量ロジスティック回帰分析を用いて求めた。

また、多変量解析において、各電解質の血清 Mg への影響を検討するために危険因子及び Ccr に加え Na、K、Ca、IP の電解質を一種類ずつ補正項目として加え検討を行った。

解析はまず全対象に関して行った後、先行研究¹⁶⁾にならって男女別で行った。

これらの統計解析は SAS version9.1(SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)を用いて行った。連続変数は平均値 \pm SD(多変量解析では 95%信頼区間で示した)、カテゴリー変数はパーセンテージで表し、P 値が 0.05 未満を統計学的有意とした。

Ⅲ 結 果

1. 対象者背景

全対象者 715 人中、女性は 492 人(69%)、男性は 223 人(31%)であった。平均年齢は 67 歳、血清 Mg 濃度の平均値は 2.2mg/dL だった(表 1)。

血清 Mg 濃度均等 4 分割した対象者 715 人の基礎特性を表 1 に示した。血清 Mg

濃度は高脂血症既往($P=0.003$)、随時血圧(収縮期: $P=0.02$ 、拡張期: $P=0.04$)、Ccr($P=0.03$)、血清 K 値($P<0.0001$)及び血清 Ca 値($P<0.0001$)と有意な正の関連を示し、血清 IP 値($P=0.001$)と有意な負の関連を示した。年齢、BMI、性別、喫煙、飲酒、糖尿病既往、脳心血管疾患既往、降圧薬服用、家庭血圧、血清 Na 値との関連は認められなかった。

2. 頸動脈硬化指標-全体解析

血清 Mg 濃度と頸動脈硬化指標との関連を表 1 に示した。血清 Mg 濃度は mean IMT($P=0.001$)及び頸動脈プラークを 2 個以上有する頻度($P=0.01$)と有意な負の関連を示した。頸動脈プラークを 1 個以上有する頻度との関連はみられなかった。

血清 Mg 濃度と IMT との関連について、危険因子(年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病既往、高脂血症既往、脳心血管疾患既往、降圧薬服用、家庭血圧収縮期)及び血清 Mg 関連因子(Ccr、Na、K、Ca、IP)で補正した多変量解析の結果を表 2 に示した。血清 Mg 濃度は危険因子及び血清 Mg 関連因子と独立して mean IMT と有意な負の関連を示した。電解質を補正項目に加えた model 間において、各均等 4 分割群の mean IMT 値に差はみられず、関連の仕方は同様であった。

血清 Mg 濃度と頸動脈プラークを有する頻度との関連について、危険因子及び血清 Mg 関連因子で補正した多変量解析の結果を表 3 に示した。血清 Mg 濃度とプラーク 1 個以上有する頻度との間に有意な関連はみられなかった。プラーク 2 個以上を有する頻度に関しては、血清 Mg 濃度が高値になるほど直線的にオッズ比が低下しており、さらに、血清 Mg 濃度が最も高い群ではオッズ比が有意に低値を示した($P=0.04$)。オッズ比の傾向の有意性を示す Trend P を求めたところ、プラーク 2 個以上を有する頻度において有意であった($P=0.01$)。各種電解質を補正項目に加えた model においても関連の仕方は同様であった。

3. 頸動脈硬化指標-男女別解析

血清 Mg 濃度と IMT との関連について、危険因子及び血清 Mg 関連因子で補正した多変量解析の結果を男女別に示した(表 4)。血清 Mg 濃度は、女性において、危険因子及び血清 Mg 関連因子と独立して mean IMT と有意な負の関連を示した。

電解質を補正した場合も **mean** IMT 値に変化は認められなかった。一方男性においては、血清 Mg 濃度第 1 分位から第 3 分位にかけて IMT との関連に負の傾向が認められたが有意ではなかった。電解質を補正した場合も **mean** IMT 値に変化はみられなかった。また、男女間の交互作用は認められなかった。

血清 Mg 濃度と頸動脈プラークを有する頻度との関連について、危険因子及び血清 Mg 関連因子で補正した多変量解析の結果を男女別に示した(表 5)。女性において、血清 Mg 濃度とプラーク 1 個以上を有する頻度との間に有意な関連は認められなかった。プラーク 2 個以上有する頻度に関しては、血清 Mg 濃度が高値になるほど直線的にオッズ比が低下していた。さらに血清 Mg 濃度が最も高い群ではプラークを 2 個以上有するオッズ比が有意な低下を示した。オッズ比の傾向を示す Trend P は、女性において、プラーク 2 個以上有する頻度との関連でのみ有意だった。男性においては、血清 Mg 濃度とプラークとの関連はみられなかった。また、男女間の交互作用は認められなかった($P>0.05$)。

IV 考 察

1. 生体内 Mg の生理及び病態生理

Mg は生体内では Na、K、Ca に次いで 4 番目に多い陽イオンであり、成人生体内では約 24g(約 2000mEq)存在する。その約半数以上が骨に存在し、次いで約 3 割が骨格筋内、約 2 割が骨格筋以外の細胞内に、血漿及び細胞外液には約 1%が存在する。

Mg の主な生理作用は、細胞膜上のイオンチャンネルに ATP を介して作用し、細胞内濃度に比して細胞外 K 及び Mg 濃度を低値に、細胞外 Ca 及び Na 濃度を高値に保つ役割を果たす。特に Ca に対する作用から Mg は、「天然の Ca 拮抗薬」ともいわれている。従って、Mg 欠乏状態に陥ると ATPase が正常に機能しなくなって細胞膜の能動輸送が円滑に働かなくなり、その結果電解質の細胞内外バランスが崩れ、血管平滑筋の狭窄が起こってくる。Mg と疾患との関連をラットを用いて検討した研究では、ラットに Mg 欠乏食を与えると心筋内動脈の内皮細胞の繊維化が起

こり、血管狭窄が起こることが確認された³⁰⁾。

大規模疫学研究では、ARIC 研究において血清 Mg が高値になるほど血圧値は低値を示し、さらに補正項目に年齢、人種、ウェスト-ヒップ比、糖尿病、学歴、高血圧家族歴、身体活動及び血圧値を加えた場合でも高血圧発症のリスクが低減する傾向を示した³¹⁾。また、血清 Mg 濃度が高値になるほど IMT が低値になることも同研究により示されており、その傾向は補正項目に年齢、人種、喫煙歴、LDL コレステロール値、BMI、高血圧既往及び糖尿病既往を加えても、女性において認められている¹⁹⁾。

2. 血清 Mg と IMT との関連

本研究の解析結果より、血清 Mg 濃度高値が IMT の低値と有意に関連していることが示された(表 1)。さらに多変量解析として各種危険因子を補正項目とした ANCOVA を行なった結果、単変量解析と同様に血清 Mg 濃度と IMT との間に有意な関連もしくは傾向が維持された(表 2)。さらに補正項目に電解質(Na、K、Ca、IP)を加えても結果は同様だった。このことから、血清 Mg 濃度は、Ccr 及び各種電解質とは独立して IMT と関連していることが示唆された。

男女別解析を行ったところ、女性においてのみ血清 Mg 濃度高値が IMT 低値と有意に関連していた($P=0.0002$)。多変量解析の結果においても女性における関連は維持された。この結果は先行研究と一致していたが¹⁹⁾、男性においては血清 Mg 濃度第 1 分位から第 3 分位にかけて IMT との関連に負の傾向が認められたが有意ではなかった。今後、男性の対象者が増えれば有意な関連が認められる可能性が考えられる。

3. 血清 Mg と頸動脈プラークとの関連

本研究において、血清 Mg 濃度高値は頸動脈プラークを 2 個以上有する頻度の低下と有意な関連を示した($P=0.01$)(表 1)。さらに危険因子と血清 Mg 関連因子で補正したロジスティック回帰分析を行なった結果、血清 Mg 濃度が高値になるほど、頸動脈プラークを 2 個以上有するオッズ比が直線的に減少しており(Trend $P=0.01$)、さらに、血清 Mg 濃度が最も高い群においてプラーク 2 個以上有するオッズ比が有

意に低値だった(オッズ比=0.48 : P=0.04)。さらに補正項目に電解質を加えても結果は同様だった。したがって、血清 Mg 濃度は IMT 同様、頸動脈プラークと独立して関連している可能性が示唆された。

また、男女別解析では、血清 Mg 濃度は女性においてのみ頸動脈プラーク 2 個以上有する頻度と有意に関連していた(P=0.02)。さらに危険因子及び血清 Mg 関連因子で補正したロジスティック回帰分析を行なうと、女性において血清 Mg 濃度が高値になるほど頸動脈プラークを 2 個以上有するオッズ比の直線的かつ有意な減少は維持された。補正項目に電解質を加えてもこのような関連は同様であった。一方、男性においては血清 Mg 濃度第 2 分位から第 4 分位にかけて頸動脈プラーク 2 個以上有するオッズ比に低下傾向が認められたが有意ではなかった。

4. 本研究の限界

本研究において血清 Mg 濃度高値は随時血圧高値と関連していた(収縮期 P=0.02、拡張期 P=0.04)。血圧高値は脳心血管疾患の重要な危険因子であり、血清 Mg 濃度と頸動脈硬化の関連に血圧が何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられる。しかし、本研究では家庭血圧収縮期で調整後も関連が維持されたことから、血清 Mg 濃度は血圧とは独立して脳心血管疾患リスクに関連していることが示唆される。しかし、本研究は横断研究のため詳細な検討はできず、今後、本邦におけるより大規模且つ縦断的な検討が期待される。

V 結 論

血清 Mg は、危険因子及び他の電解質とは独立して頸動脈硬化と関連することが示唆された。

本研究により、低血清 Mg 濃度は頸動脈硬化の危険因子、あるいは予測因子である可能性が考えられる。

文 献

- 1) Weglicki WB, Phillips TM. Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis. *Am J Physiol.* 1992; 263: R734-737.
- 2) Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R, et al. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension.* 1993; 21(6 Pt 2): 1024-1029.
- 3) Larsson. S. C., Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2007; 262: 208-214.
- 4) He K, Liu K, Daviglus ML, et al. Magnesium Intake and Incidence of Metabolic Syndrome Among Young Adults. *Circulation.* 2006; 113: 1675-1682.
- 5) Willett. W. *Nutritional Epidemiology* (1989) 田中平三監訳; 第2版 食事調査のすべて - 栄養疫学 -. 東京: 第一出版, 2003.
- 6) Itokawa Y. Deficiencies of Trace Elements among the Aged and Clinical Aspects. *JMAJ.* 2004; 47: 382-386.
- 7) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74: 1399-1406.
- 8) Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound: ARIC Investigators. *Stroke.* 1993; 24: 1297-1304.
- 9) Salonen R, Salonen JT. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med.* 1991; 23: 23-27.
- 10) Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care.* 1992; 15: 1290-1294.
- 11) Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *American Journal of Cardiology* 1998; 81: 333-335.
- 12) Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens.* 1998; 16: 949-961.

- 13) Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002; 106: 2422-2427.
- 14) Mancia G, Parati G, Hennig M, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001;19:1981-1989.
- 15) O' leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 14-22.
- 16) Nagai Y, Matsumoto M, Metter EJ. The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol*. 2002; 28: 1231-1238.
- 17) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96: 1432-1437.
- 18) Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, et al. Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between branchial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population: the Vascular Aging (EVA) Study. *Stroke*. 1999; 30: 550-555.
- 19) Ma J, Folsom AR, Melnick SL, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48:927-940
- 20) Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. Prediction of ischaemic and haemorrhagic stroke by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Blood Press Monit*. 2004; 9(6): 315-20.
- 21) Kikuya M, Hozawa A, Ohkubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*. 2000; 36: 901-906.
- 22) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002; 20: 2183-2189.
- 23) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger

- predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens.* 1998; 16: 971-975.
- 24) Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prediction of Stroke by Home "Morning" Versus "Evening" Blood Pressure Values. The Ohasama Study. *Hypertension.* 2006; 48: 737-743.
 - 25) Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: The Ohasama Study. *J Hypertens.* 2007; 25: 321-327.
 - 26) Shintani Y, Kikuya M, Hara A, et al. Ambulatory blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2007; 25: 1704-1710.
 - 27) Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 310-316.
 - 28) Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med.* 1991; 229: 225-231.
 - 29) Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2004)
 - 30) Altura BM, Altura BT, Gebrewold A, et al. Magnesium deficiency and hypertension: correlation between magnesium-deficient diets and microcirculatory changes in situ. *Science.* 1984; 223: 1315-1317.
 - 31) Peacock JM, Folsom AR, Arnett DK, et al. Relationship of serum and dietary magnesium to incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol.* 1999; 9: 159-165.

表 1 対象者背景、頸動脈硬化指標-対象者 715 人

人数	全体 715	血清Mg濃度均等4分割、mg/dL				P
		<2.0 82	2.0-2.1 253	2.2 131	2.3≤ 249	
血清Mg、mg/dL	2.18 ± 0.20	1.86 ± 0.06	2.06 ± 0.05	2.20 ± 0.00	2.39 ± 0.11	-
年齢、歳	66.6 ± 6.1	67.7 ± 5.1	66.6 ± 6.0	67.2 ± 6.4	65.9 ± 6.1	0.05
BMI、kg/m ²	23.7 ± 3.0	23.8 ± 3.5	23.5 ± 2.9	23.5 ± 3.0	23.9 ± 2.8	0.3
性別、男性%	31.2	34.2	33.2	29.0	29.3	0.7
喫煙、%	19.0	24.4	19.8	19.9	16.1	0.4
飲酒、%	29.5	32.9	28.1	27.5	30.9	0.7
糖尿病既往、%	14.3	13.4	15.8	13.0	13.7	0.9
高脂血症既往、%	40.0	31.7	34.0	40.5	48.6	0.003
脳心血管疾患既往、%	16.6	15.9	17.4	17.6	15.7	0.9
降圧薬服用、%	39.9	42.7	39.5	42.0	38.2	0.8
随時血圧収縮期、mmHg	143.4 ± 21.7	137.8 ± 20.0	142.5 ± 20.5	146.6 ± 25.1	144.6 ± 21.2	0.02
拡張期、mmHg	78.6 ± 10.8	76.4 ± 9.5	77.9 ± 10.2	78.9 ± 11.4	79.9 ± 11.3	0.04
家庭血圧収縮期、mmHg	127.7 ± 16.0	125.5 ± 17.1	126.4 ± 14.5	127.6 ± 17.4	129.6 ± 16.2	0.08
拡張期、mmHg	76.3 ± 9.0	75.5 ± 9.3	75.7 ± 8.5	76.1 ± 9.6	77.3 ± 8.9	0.2
Ccr、ml/min	78.6 ± 31.1	73.4 ± 28.2	77.3 ± 27.2	75.4 ± 21.8	83.3 ± 38.5	0.02
血清Na、mEq/L	142.1 ± 1.9	141.9 ± 2.1	142.1 ± 1.9	142.4 ± 1.6	142.2 ± 1.9	0.3
血清K、mEq/L	4.7 ± 0.7	4.4 ± 0.5	4.5 ± 0.6	4.7 ± 0.7	4.9 ± 0.7	<.0001
血清Ca、mEq/L	9.2 ± 0.4	9.1 ± 0.3	9.2 ± 0.3	9.3 ± 0.4	9.3 ± 0.4	<.0001
血清IP、mg/dL	3.2 ± 0.6	3.3 ± 0.7	3.3 ± 0.6	3.2 ± 0.6	3.1 ± 0.6	0.001
頸動脈硬化指標						
Mean IMT、mm	0.73 ± 0.14	0.77 ± 0.14	0.75 ± 0.13	0.73 ± 0.15	0.71 ± 0.13	0.001
頸動脈プラーク有病率						
1個以上、%	38.9	37.8	43.1	37.4	35.7	0.4
2個以上、%	17.3	23.2	20.6	19.1	11.2	0.01

Mg: マグネシウム、BMI: Body Mass Index、Ccr: クレアチニンクリアランス、Na: ナトリウム、K: カリウム、Ca: カルシウム、IP: 無機リン

表 2 血清 Mg 濃度と IMT-共分散分析

	血清Mg濃度均等4分割、mg/dL								P
	<2.0(n=82)		2.0-2.1(n=253)		2.2(n=131)		2.3≤(n=249)		
	平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	
Mean IMT、mm									
model	0.76	0.74 - 0.79	0.75	0.74 - 0.77	0.73	0.71 - 0.75	0.71	0.69 - 0.72	0.0002
model Na	0.77	0.74 - 0.79	0.75	0.74 - 0.77	0.73	0.71 - 0.75	0.71	0.69 - 0.72	0.0002
model K	0.76	0.73 - 0.79	0.75	0.74 - 0.77	0.73	0.71 - 0.75	0.71	0.69 - 0.73	0.001
model Ca	0.77	0.74 - 0.79	0.75	0.74 - 0.77	0.73	0.71 - 0.75	0.71	0.69 - 0.72	0.0002
model IP	0.76	0.74 - 0.79	0.75	0.74 - 0.77	0.73	0.71 - 0.75	0.71	0.69 - 0.73	0.0005

・補正項目

model: 年齢、性別、喫煙、飲酒、糖尿病既往、高脂血症既往、脳心血管疾患既往、降圧薬服用、家庭血圧収縮期、Ccr

model Na: model + Na

model K: model + K

model Ca: model + Ca

model IP: model + IP

表 3 血清 Mg 濃度とプラーク-多重ロジスティック回帰分析

補正model プラーク有病 1個以上	血清Mg濃度均等4分割、mg/dL										
	<2.0(n=82)	2.0-2.1(n=253)			2.2(n=131)			2.3≤(n=249)			Trend P
	オッズ比	オッズ比	95%信頼区間	P	オッズ比	95%信頼区間	P	オッズ比	95%信頼区間	P	
model	1	1.35	0.78 - 2.36	0.3	0.97	0.52 - 1.80	0.9	1.02	0.58 - 1.79	0.95	0.4
model Na	1	1.36	0.78 - 2.37	0.3	0.97	0.52 - 1.81	0.9	1.02	0.58 - 1.80	0.9	0.4
model K	1	1.38	0.79 - 2.41	0.3	1.02	0.54 - 1.90	0.96	1.10	0.61 - 1.96	0.8	0.6
model Ca	1	1.41	0.80 - 2.46	0.2	1.06	0.57 - 1.98	0.9	1.17	0.66 - 2.09	0.6	0.8
model IP	1	1.35	0.77 - 2.36	0.3	1.03	0.55 - 1.93	0.9	1.11	0.62 - 1.97	0.7	0.7
2個以上											
model	1	0.89	0.47 - 1.70	0.7	0.76	0.37 - 1.56	0.4	0.48	0.24 - 0.95	0.04	0.01
model Na	1	0.91	0.48 - 1.72	0.8	0.77	0.37 - 1.59	0.5	0.49	0.24 - 0.97	0.04	0.01
model K	1	0.90	0.47 - 1.72	0.8	0.77	0.37 - 1.60	0.5	0.49	0.24 - 1.01	0.05	0.02
model Ca	1	0.93	0.49 - 1.78	0.8	0.83	0.40 - 1.73	0.6	0.54	0.27 - 1.11	0.09	0.04
model IP	1	0.89	0.47 - 1.70	0.7	0.78	0.38 - 1.62	0.5	0.49	0.25 - 0.99	0.047	0.02

・補正項目

model: 年齢、性別、喫煙、飲酒、糖尿病既往、高脂血症既往、脳心血管疾患既往、降圧薬服用、家庭血圧収縮期、Ccr

model Na: model + Na

model K: model + K

model Ca: model + Ca

model IP: model + IP

表 4 血清 Mg 濃度とIMT(男女別)-共分散分析

血清Mg濃度均等4分割、mg/dL										
<2.0(n=82)			2.0-2.1(n=253)		2.2(n=131)		2.3≤(n=249)			P
平均	95%信頼区間		平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間		
Mean IMT、mm										
女性(n=492)	n=54			n=169			n=93			n=176
	0.76	0.73 - 0.79		0.74 0.72 - 0.75		0.72 0.70 - 0.75		0.68 0.66 - 0.70		<.0001
男性(n=223)	n=28			n=84			n=38			n=73
	0.79	0.73 - 0.84		0.78 0.75 - 0.81		0.74 0.70 - 0.78		0.77 0.74 - 0.81		0.4

・補正項目: 年齢、喫煙、飲酒、糖尿病既往、高脂血症既往、脳心血管疾患既往、降圧薬服用、家庭血圧収縮期、Ccr

表 5 血清 Mg 濃度とプラーク(男女別)-多重ロジスティック回帰分析

補正model プラーク有病	血清Mg濃度均等4分割、mg/dL										
	<2.0	2.0-2.1			2.2			2.3≤			Trend P
	オッズ比	オッズ比	95%信頼区間	P	オッズ比	95%信頼区間	P	オッズ比	95%信頼区間	P	
女性(n=492)	n=54		n=169		n=93			n=176			
1個以上	1	1.25	0.63 - 2.50	0.5	0.78	0.36 - 1.69	0.5	0.82	0.41 - 1.66	0.6	0.2
2個以上	1	0.68	0.30 - 1.52	0.3	0.52	0.21 - 1.29	0.2	0.28	0.12 - 0.70	0.007	0.003
男性(n=223)	n=28		n=84		n=38			n=73			
1個以上	1	1.69	0.65 - 4.37	0.3	1.35	0.45 - 3.99	0.6	1.65	0.61 - 4.44	0.3	0.6
2個以上	1	1.39	0.48 - 4.01	0.5	1.20	0.35 - 4.07	0.8	1.02	0.33 - 3.19	0.97	0.7

・補正項目: 年齢、喫煙、飲酒、糖尿病既往、高脂血症既往、脳心血管疾患既往、降圧薬服用、家庭血圧収縮期、Ccr

【主要論文 2】

Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: The Ohasama Study.

Azusa Hara, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Yoriko Shintani, Taku Obara, Hirohito Metoki, Ryusuke Inoue, Kei Asayama, Takanao Hashimoto, Toshiya Harasawa, Yoko Aono, Harunori Otani, Kazushi Tanaka, Junichiro Hashimoto, Kazuhito Totsune, Haruhisa Hoshi, Hiroshi Satoh, Yutaka Imai.

Journal of Hypertension 2007 ;25:321-327.

要 約

はじめに

近年簡便な家庭血圧計の普及により、普段は正常血圧でありながら受診時のみ高血圧をしめす白衣高血圧（WCHT）や、逆に受診時には正常血圧でありながら家庭血圧（HBP）が高値である仮面高血圧（MHT）の存在が注目されている。高血圧患者において、脳心血管疾患イベント発症の過程には、臓器障害が先行することが報告されている。頸動脈超音波検査を用いた頸動脈動脈硬化性病変の計測は高血圧性臓器障害の指標として広く用いられている。そこで本研究では、日本の一般地域住民において WCHT・MHT 群の頸動脈病変の程度を、正常血圧（SNBP）・持続性高血圧（SHT）群と比較検討した。

対象と方法

岩手県大迫町の一般地域住民 812 名（平均年齢 66.4 歳、男女比 3:7）を対象とした。随時血圧（CBP）・HBP の値に基づき、対象者を以下の 4 群に分類した。

- 1) SNBP 群（HBP < 135/85mmHg, CBP < 140/90mmHg）
- 2) WCHT 群（HBP < 135/85mmHg, CBP \geq 140/90mmHg）
- 3) MHT 群（HBP \geq 135/85mmHg, CBP < 140/90mmHg）
- 4) SHT 群（HBP \geq 135/85mmHg, CBP \geq 140/90mmHg）

頸動脈病変は、B モード超音波検査により測定した。総頸動脈の左右及び遠位・近位の内膜中膜複合体肥厚の平均（mean intima-media thickness; mean IMT）およびプラークの有無を頸動脈病変の指標とした。血圧群と頸動脈病変との関連を単変量解析（ANOVA または χ^2 検定）、および脳心血管疾患危険因子で補正した多変量解析（ANCOVA または多重ロジスティック回帰分析）にて検討した。

結 果

MHT 群 (54 名, 6.7%)・SHT 群 (213 名, 26.2%) は SNBP 群 (283 名, 34.8%)・WCHT 群 (262 名, 32.3%) と比べ、有意に高齢・body mass index が高値であり、また男性・喫煙者・飲酒者・降圧薬服用者・糖尿病既往の割合が大であった。

Mean IMT は SNBP 群・WCHT 群と比べ、MHT 群・SHT 群で有意に厚く、多変量解析においても同様の結果であった (ANCOVA, $P < .0001$)。プラークを有する者の割合も同様の傾向が認められたが、他の交絡因子を補正した多重ロジスティック回帰分析を行うと、その有意差は消失した。

上記の結果は、降圧薬服用者・非服用者のいずれにおいてもほぼ同様であった (いずれも均質性検定の $P > 0.5$)。

考 察

MHT と頸動脈病変との関連に関する報告は非常に稀である。Liu らの報告では、医療環境下における血圧値正常者と高血圧患者を対象に検討を行い、24 時間自由行動下血圧 (24hABP) を用いて定義した MHT 群の頸動脈病変の頻度が SNBP 群に比べ高率であることを報告している。しかしながら、心血管疾患危険因子で補正するとその有意差は消失している。一方、我々は HBP を用いて解析を行ったところ、SNBP 群と比較した MHT 群の mean IMT は補正後も有意に高度となった。これは、Liu らの研究では 24hABP を用いて MHT を定義しているのに対し、我々は HBP という異なる意味をもつ血圧を用いて解析を行っている点、また、Liu らの研究が血圧値正常者と高血圧患者を対象にしているのに対し、本研究では一般地域住民を対象にしており、対象者数も多い点などによるものと考えられる。

WCHT と頸動脈病変との関連について報告した研究はいくつか存在するが、WCHT と頸動脈病変が関連するという報告と、関連しないという報告との両者が存在しており一貫していない。本研究は、これらの報告と比較し、一般地域住民を対象とし、HBP を用いて検討を行った初めての研究であり、WCHT 群の頸動脈病変は SNBP 群と差がない結果となった。しかしながら、WCHT が全くの無害ではないと報告する長期

追跡研究も存在する。われわれの 8 年の追跡研究においては、SNBP 群と比較して、WCHT 群はより高い確率で高血圧を発症することが明らかになっている。さらに大迫研究成果を含めた Verdecchia らのメタアナリシスの報告によると、WCHT は長期的には脳卒中のリスクを増加させる可能性が示唆されている。よって長期的な追跡研究においては WCHT の頸動脈病変のリスクも上昇する可能性が考えられる。以上より、WCHT はリスクのない病態とはいえず、HBP による十分な経過観察を行うことが必要であると考えられる。

おわりに

本研究では、MHT 群は SHT 群と同様、SNBP 群と比べ頸動脈病変の程度は高度であったが、WCHT 群と SNBP 群との間に差は認められなかった。今後、MHT・WCHT と頸動脈病変に関する更なる前向き研究が必要ではあるが、本研究によって HBP の優れた合併症予測能が頸動脈病変においても初めて裏付けられた。

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録しておりません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。